

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА В НОРМАЛИЗАЦИИ РЕАКЦИЙ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ С СИНДРОМОМ ЛИМФАДЕНОПАТИИ

Н. Н. Попов¹, А. Н. Савво¹, Е. Г. Коліушко²

¹Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

²Областная детская клиническая больница № 1, Украина

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения внутривенного иммуноглобулина в лечении часто болеющих детей острыми респираторными вирусными инфекциями с синдромом лимфаденопатии (ЛАП). Полученные данные указывают на то, что применение ВВИГ позволяет сократить сроки лечения, в 3 раза уменьшает заболеваемость ОРВИ в течение года, предупреждает развитие бактериальных осложнений, ликвидирует ЛАП. У детей, получивших ВВИГ, наблюдается динамичное повышение местного и системного иммунитета, активизация антивирусного иммунитета, нормализация функциональной активности лимфоцитов и фагоцитарных клеток. Под воздействием ВВИГ уровни спонтанной и ИЛ-2-индуцированной пролиферативной активности лимфоцитов, а также спонтанной продукции ИЛ-2 и ИЛ-10 у больных снижаются до нормальных значений. Предложенная терапия позволяет в короткие сроки нормализовать иммунные процессы, с которыми ассоциируется развитие ЛАП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лимфаденопатия, часто болеющие дети, лечение

ВИКОРИСТАННЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ В НОРМАЛІЗАЦІЇ РЕАКЦІЙ ГУМОРАЛЬНОГО Й КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ, ЯКІ ЧАСТО ХВОРІЮТЬ НА ГОСТРІ РЕСПИРАТОРНІ ВИРУСНІ ІНФЕКЦІЇ ІЗ СИНДРОМОМ ЛІМФАДЕНОПАТІЇ

М. М. Попов¹, О. М. Савво¹, К. Г. Коліушко²

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

²Обласна дитяча клінічна лікарня № 1, Україна

Метою цього дослідження явилось вивчення ефективності застосування внутрішньовенного імуноглобуліну в лікуванні дітей, які часто хворіють гострими респіраторними вірусними інфекціями із синдромом лімфаденопатії (ЛАП). Отримані дані вказують на те, що застосування ВВИГ дозволяє скоротити строки лікування, в 3 рази зменшує захворюваність ГРВІ протягом року, попереджає розвиток бактеріальних ускладнень, ліквідує ЛАП. У дітей, що одержували ВВИГ, спостерігається динамічне підвищення місцевого й системного імунітету, активізація антивирусного імунітету, нормалізація функціональної активності лімфоцитів і фагоцитарних клітин. Під впливом ВВИГ рівні спонтанної й ІЛ-2-Індукованої проліферативної активності лімфоцитів, а також спонтанної продукції ІЛ-2 і ІЛ-10 у хворих знижуються до нормальних значень. Запропонована терапія дозволяє в короткий термін нормалізувати імунні процеси, з якими асоціюється розвиток ЛАП.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лімфаденопатія, діти, що часто хворіють, лікування

USE OF AN INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN NORMALIZATION OF REACTIONS OF GU-MORAL AND CELLULAR IMMUNITY AT OFTEN ILL CHILDREN SHARP RESPI-RATORNYMI VIRUS INFECTIONS WITH A SYNDROME LYMPHADENOPATHY

N. N. Popov¹, A. N. Savvo¹, E. G. Koliushko²

¹V. N. Karazin Kharkov national university, Ukraine

²Regional Children's Clinical Hospital № 1, Ukraine

The purpose of the present research was studying of efficiency of application of an intravenous immunoglobulin in treatment of often ill children by sharp respiratory virus infections with a syndrome lym-

phadenopathy. The obtained data specifies that application ВВИГ allows about treatment terms, in 3 times reduces disease DRS within a year, warns development of bacterial complications, liquidates lymphadenopathy. At children receiving VVIG, dynamical increase of local and system immunity, activation of anti-virus immunity, normalization of functional activity of lymphocytes and phagocytes is observed. Under the influence of VVIG spontaneous and IL-2-induction proliferative activity of lymphocytes, and also spontaneous production IL-2 and IL-10 at patients decrease to normal values. The offered therapy allows to normalize in short terms immunologic processes with which development of lymphadenopathy associates.

KEY WORDS: lymphadenopathy, often ill children, treatment

Одной из наиболее серьезных в педиатрии остается проблема часто болеющих детей. Большинство детей раннего возраста периодически переносят заболевания органов дыхания, в развитии и течении которых решающее значение имеет состояние иммунной системы организма. У определенной части детей острые респираторные заболевания принимают затяжной характер течения и часто сопровождаются развитием осложнений и рецидивированием. Эта категория детского населения заслуживает особого внимания, так как частые респираторные инфекции могут обуславливать срыв основных компенсаторно-адаптационных механизмов, приводить к значительным нарушениям функционального состояния организма (особенно органов дыхания, ЖКТ, вегетативной нервной системы), способствовать снижению иммунорезистентности организма и раннему развитию хронической патологии. В лечении часто болеющих детей (ЧБД) нередко используется большое количество препаратов, в том числе салицилатов и антибиотиков, обладающих иммуносупрессивным действием, что усугубляет наблюдающийся у этих детей иммунодефицит [1].

Классическая терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) состоит в применении антипиретиков, противовоспалительных, спазмолитических, разжижающих слизь и мокроту препаратов [2]. Этиотропная терапия ОРВИ, как показывает практика, малоэффективной [2]. В детской лечебной практике наиболее часто в лечении ОРВИ используют интерфероны (гриппферон, виферон) и индукторы интерферонов (циклоферон), а также препараты, повышающие клеточный иммунитет – имунорикс, имунофан, гропринозин.

Имеющиеся литературные данные и наш опыт показывают, что иммуномодуляторы в ряде случаев сокращают сроки выздоровления и предотвращают развитие тяжелых осложнений [2]. В то же время существующая терапия является малоэффективной в борьбе с генерализованной лимфаденопатией (ЛАП), развивающейся у часто болеющих ОРВИ детей.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения (ВВИГ) в лечении детей, часто болеющих ОРВИ с синдромом ЛАП.

Известно, что препарат способен как компенсировать дефицит специфических иммуноглобулинов у больных, так и стимулировать общую иммунореактивность организма, имеет поливалентную природу и содержит более 10 млн. антител различной специфичности.

Следует также учитывать, что применение имунорикса, имунофана, гропринозина в лечении часто болеющих детей (ЧБД) с ЛАП ограничено тем, что они оказывают стимулирующее влияние на иммунокомпетентные клетки и усиливают их пролиферативный потенциал. Как установлено, развитие ЛАП ассоциировано с низкой иммунореактивностью организма, сочетающейся с поликлональным характером реагирования лимфоцитов на инфекционный агент. Для этой группы больных характерны повышенные спонтанная пролиферативная активность лимфоцитов пролиферативный ответ на ИЛ-2 [3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эффективность применения ВВИГ была нами изучена в лечении 40 детей часто болеющих (6-8 раз в год) ОРВИ, сопровождающихся ЛАП, находившихся на стационарном лечении в Областной детской клинической больнице № 1, традиционная терапия у которых не приводила к ликвидации ЛАП (1-я группа), ВВИГ назначали 0,1 г/кг массы тела в сутки, курсом 5 дней.

Группу сравнения (2-я группа) составили 40 ЧБД ОРВИ с синдромом ЛАП, не получавших ВВИГ, но в комплексное лечение которых входили противовирусные препараты (арбидол – при гриппе, парагриппе, а также циклоферон или виферон). Иммунологическое обследование детей проводилось в острый период заболевания (10-е сутки) и после выздоровления (30-е сутки и 6-ой мес.). Контрольную группу составили 30 детей, относящихся к эпизодически

болеющим (ЭБД). Возраст всех групп детей составлял 9-16 лет.

О состоянии местного иммунитета у детей судили по содержанию в слюне лизоцима IgG, димерного и мономерного IgA. Известно, что слюна по составу иммуноглобулинов схожа с секретом гортани и отражает иммунитет слизистых покровов [4].

О системном иммунитете судили по концентрации в сыворотке крови основных классов иммуноглобулинов, содержанию циркулирующих иммунных комплексов, активности комплемента, фагоцитарной и биоцидной активности лейкоцитов крови, популяционному и субпопуляционному составу лимфоцитов крови и их функциональной активности, концентрации в сыворотке крови ИФН α и ИФН γ .

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью проточной лазерной цитометрии (FACSC Calibur, США) с использованием соответствующих моноклональных антител, несущих на себе различные флуоресцентные метки.

Лимфоциты для исследования из периферической крови выделяли на градиенте фикола – верографина плотностью 1,078.

Содержание лизоцима в слюне, иммуноглобулинов в сыворотке и слюне определяли спектрофотометрически [5, 6].

Активность комплемента в сыворотке крови оценивали по 50% гемолизу тест-системы [7].

Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови оценивали методом селективной преципитации ПЭГ – 6000 [8].

Фагоцитарную активность лейкоцитов крови оценивали по способности клеток поглощать *S.aureus* (штамм 209) [9]. Определяли фагоцитарный индекс (ФИ – число фагоцитированных клеток) и фагоцитарное число (ФЧ – число бактерий, поглощенных

одной клеткой). Эффективность внутриклеточного киллинга (биоцидность лейкоцитов) оценивали по методу S.Nielsen [10]. Число поглощенных, но живых бактерий определяли после высева лизата клеток по методу Гольда на чашки Петри с мясопептонным агаром. Лизис лейкоцитов проводили путем добавления трехкратного объема воды.

ИФН α , ИФН γ в сыворотке крови детей определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (пос. Кольцово, Новосибирская область, Россия).

О пролиферативной активности лимфоцитов судили по уровню спонтанной и ИЛ-2 индуцированной бласттрансформации клеток в культуре *in vitro* (РБТЛ) [11]. Интенсивность пролиферации клеток оценивали морфологически по проценту формируемых бластных форм. Клетки культивировали 72 часа в полной среде RPMI-1640, содержащей 20% эмбриональной телячьей сыворотки, в атмосфере 5% CO $_2$. ИЛ-2 вносили в культурную среду в дозе 200 МЕ/мл [12].

Полученные данные подвергали статистической обработке. Для этой цели использовали пакет прикладных программ Statgraphics. Для выявления значимых различий сравниваемых показателей использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Данные приведены в виде среднего арифметического значения M и среднего квадратического отклонения m .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В результате проведенных исследований было установлено, что у детей 1-й группы, получавших в комплексной терапии ВВИГ, основные симптомы ОРВИ (температура, головная боль, слабость, кашель, гиперемия слизистой ротоглотки, жесткое дыхание) исчезали или значительно уменьшались на 3-4 сутки от начала применения ВВИГ (табл. 1).

Таблица 1

Влияние терапии на длительность клинических проявлений ОРВИ у ЧБД 1 и 2 групп

| Симптомы | Длительность симптома, дни ($M \pm m$) | |
|----------------------------------|--|---------------|
| | 1 группа | 2 группа |
| Повышенная температура тела | $3,6 \pm 0,6^*$ | $6,3 \pm 1,5$ |
| Головная боль | $3,8 \pm 0,8$ | $5,9 \pm 1,4$ |
| Слабость | $4,4 \pm 0,8^*$ | $7,4 \pm 1,6$ |
| Насморк | $3,7 \pm 0,7^*$ | $7,8 \pm 1,8$ |
| Боль в горле | $3,1 \pm 0,4^*$ | $5,4 \pm 1,5$ |
| Кашель | $4,7 \pm 0,7^*$ | $8,6 \pm 2,1$ |
| Гиперемия слизистых глотки | $5,0 \pm 1,0^*$ | $8,8 \pm 2,3$ |
| Зернистость задней стенки глотки | $4,4 \pm 0,6$ | $8,1 \pm 2,0$ |
| Дыхание жесткое | $2,1 \pm 0,2$ | $4,2 \pm 0,4$ |
| Хрипы сухие | $3,8 \pm 1,1$ | $5,2 \pm 1,6$ |

Примечание: * $p < 0,05$ – между показателями детей 1 и 2 групп

Увеличенные лимфоузлы уменьшались до нормальных размеров на 12-17 сутки от начала иммунотерапии. Положительный терапевтический эффект наблюдался абсолютно у всех больных этой группы. У детей 2-й группы, не получавших ВВИГ, клинические симптомы ОРВИ исчезали несколько позже, на 6-9 сутки от начала терапии, генерализованная ЛАП сохранялась у 77% детей в течение всего периода наблюдения (более 40 дней) вплоть до новых эпизодов заболевания. Включение ВВИГ в комплексное лечение детей сокращало сроки выздоровления в 2 раза (табл. 1).

Наблюдения за этими категориями больных в течение 1 года показало, что применение ВВИГ снижает заболеваемость ОРВИ в

течение этого периода в 3 раза (до 2-3 эпизодов в год), число бактериальных осложнений – с 57% до 14% (синусит, пневмония, отит), не допускает развития генерализованной ЛАП.

В случае развития острой респираторной инфекции заболевание протекало в легкой форме и не сопровождалось ЛАП. У детей 2-й группы, не получавших ВВИГ, заболеваемость ОРВИ снижалась в 1,8 раз, число бактериальных осложнений – до 39%.

Иммунологические исследования показали, что под влиянием проведенной терапии у детей 1-й группы уже на 10-е сутки отмечалась активизация основных факторов местного иммунитета (табл. 2).

Таблица 2

Содержание лизоцима и иммуноглобулинов в слюне ЧБД с ЛАП до и после терапии (M±m)

| Показатели | Группы детей | До лечения | После начала лечения | | | Контрольная группа |
|--------------|--------------|----------------|----------------------|----------------|---------------|--------------------|
| | | | 10 суток | 30 суток | 6 мес. | |
| sIgA, г/л | 1 | 0,18±0,02*** | 0,23±0,02* | 0,26±0,02*,** | 0,24±0,02*,** | 0,26±0,02 |
| | 2 | 0,18±0,02*** | 0,20±0,02*** | 0,20±0,02*** | 0,16±0,02*** | |
| IgA, г/л | 1 | 0,16±0,02 | 0,18±0,02 | 0,18±0,02 | 0,17±0,02 | 0,17±0,02 |
| | 2 | 0,16±0,02 | 0,17±0,02 | 0,15±0,02 | 0,14±0,02 | |
| IgG, г/л | 1 | 0,094±0,009*** | 0,167±0,015*,**,* | 0,113±0,012** | 0,076±0,009* | 0,071±0,009 |
| | 2 | 0,094±0,009*** | 0,104±0,011*** | 0,098±0,010*** | 0,079±0,009 | |
| Лизоцим, г/л | 1 | 18,6±1,5*** | 22,7±1,7*,**,* | 25,7±1,9*,** | 25,3±1,9*,** | 26,4±1,8 |
| | 2 | 18,6±1,5*** | 20,9±1,6*** | 21,0±1,6*** | 17,7±1,4*** | |

Примечание:

* p<0,05 – между показателями до и после лечения;

** p<0,05 – между показателями детей 1 и 2 групп;

*** p<0,05 – между показателями детей 1, 2 групп и контрольной группы.

В этот срок в ротоглоточном секрете наблюдалось достоверное повышение концентрации секреторного IgA, сывороточного IgG и лизоцима по сравнению с их уровнями до лечения. Высокие уровни этих факторов сохранялись и на 30-е сутки от начала лечения. В этот период и через 6 мес. содержание в слюне всех изученных факторов местного иммунитета соответствовало значениям контрольной группы. У детей 2-й группы под влиянием традиционного лечения наблюдалась лишь тенденция к повышению местного иммунитета. Более низкое содержание секреторного IgA и лизоцима у этих детей, по сравнению с контрольной группой и 1-й группой детей, отмечалось в течение всего периода наблюдения.

У детей, получавших ВВИГ на 10-е сутки после начала лечения, наблюдалось повышение содержания в сыворотке крови IgG и восстановление до нормы IgA (табл. 3).

Содержание IgM и комплемента, уровни

которых до начала лечения превышали физиологический, существенно не изменялось. Снижение содержания ЦИК до нормального уровня происходило к 30-м суткам. У детей, не получавших ВВИГ, концентрация IgA в сыворотке крови не нормализовывалась до конца периода наблюдения. Изначально высокие уровни IgM, IgG и ЦИК у этих детей снижались до нормальных значений к 30-м суткам от начала лечения. Восстановление у детей 1-й группы нормальной концентрации в сыворотке крови IgA и пролонгированное повышенное содержание IgG и IgM, по сравнению с детьми 2-й группы, по нашему мнению, является положительным фактором, способствующим более полному подавлению инфекции и предупреждению развития осложнений.

В популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови детей, получавших ВВИГ, происходили следующие изменения (табл. 4).

Содержание иммуноглобулинов, ЦИК и комплемента в сыворотке крови ЧБД с ЛАП до и после терапии (M±m)

| Показатели | Группы детей | До лечения | После начала лечения | | | Контрольная группа |
|------------------|--------------|---------------|----------------------|-------------------|---------------|--------------------|
| | | | 10 сутки | 30 сутки | 6 мес. | |
| IgA, г/л | 1 | 0,96±0,04*** | 1,26±0,13*,** | 1,34±0,15*,** | 1,35±0,15*,** | 1,37±0,15 |
| | 2 | 0,96±0,04*** | 0,99±0,09*** | 0,98±0,11*** | 0,94±0,04*** | |
| IgM, г/л | 1 | 1,23±0,11*** | 1,29±0,13*** | 1,29±0,13*** | 0,96±0,08* | 0,94±0,08 |
| | 2 | 1,23±0,11*** | 1,24±0,13*** | 1,09±0,11 | 0,97±0,08* | |
| IgG, г/л | 1 | 12,46±0,60*** | 14,05±0,66*,**,** | 14,01±0,65*,**,** | 10,20±0,54* | 10,19±0,53 |
| | 2 | 12,46±0,60*** | 12,48±0,63*** | 11,03±0,60 | 10,10±0,55* | |
| ЦИК, г/л | 1 | 1,93±0,19*** | 1,94±0,20*** | 1,37±0,17* | 1,36±0,12* | 1,36±0,12 |
| | 2 | 1,93±0,19*** | 1,94±0,20*** | 1,46±0,18* | 1,45±0,15* | |
| Комплемент, CH50 | 1 | 65,91±6,80 | 65,96±6,88 | 62,71±6,12 | 61,51±4,51 | 61,51±4,51 |
| | 2 | 65,91±6,80 | 65,93±6,88 | 61,84±4,80 | 61,81±4,72 | |

Примечание:

* p<0,05 – между показателями до и после лечения;

** p<0,05 – между показателями детей 1 и 2 групп;

*** p<0,05 – между показателями детей 1, 2 групп и контрольной группы.

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови ЧБД с ЛАП до и после терапии (M±m)

| Показатели | Группы детей | До лечения | После начала лечения | | | Контрольная группа |
|-------------------------|--------------|--------------|----------------------|--------------|--------------|--------------------|
| | | | 10 сутки | 30 сутки | 6 мес. | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Лейкоциты, 109/л | 1 | 9,62±2,03*** | 7,04±0,93 | 6,32±0,61* | 6,30±0,52* | 6,31±0,52 |
| | 2 | 9,62±2,03*** | 7,69±0,97 | 6,41±0,64* | 6,26±0,63* | |
| Лимфоциты, % | 1 | 33,61±3,16 | 35,86±3,48 | 36,25±3,41 | 36,28±3,40 | 36,26±3,36 |
| | 2 | 33,61±3,16 | 33,68±3,29 | 35,91±3,42 | 35,90±3,41 | |
| Лимфоциты, 109/л | 1 | 3,23±0,33*** | 2,52±0,28* | 2,29±0,24* | 2,28±0,22* | 2,28±0,21 |
| | 2 | 3,23±0,33*** | 2,58±0,29* | 2,30±0,25* | 2,24±0,23* | |
| CD3+-клетки, % | 1 | 52,3±3,1*** | 58,9±3,1* | 64,6±2,0* | 64,5±2,0* | 64,8±2,0 |
| | 2 | 52,3±3,1*** | 54,1±3,6*** | 61,2±3,1* | 59,8±3,1*** | |
| CD4+-клетки, % | 1 | 30,1±2,7*** | 35,6±2,3* | 37,6±1,7* | 37,5±1,6* | 37,5±1,6 |
| | 2 | 30,1±2,7*** | 31,8±2,7*** | 35,0±2,8 | 33,6±2,6 | |
| CD8+-клетки, % | 1 | 22,6±1,3 | 23,1±1,4 | 23,4±1,4 | 20,8±1,2 | 20,3±1,2 |
| | 2 | 22,6±1,3 | 22,8±1,4 | 22,8±1,4 | 21,4±1,2 | |
| CD19+-клетки, % | 1 | 24,6±2,2*** | 24,8±2,3*** | 24,9±2,3*** | 18,4±1,7* | 18,3±1,6 |
| | 2 | 24,6±2,2*** | 24,7±2,3*** | 24,7±2,3*** | 22,0±2,1 | |
| CD16+-клетки, % | 1 | 14,2±0,8 | 14,8±0,9*** | 14,9±0,9*** | 12,8±0,8 | 12,8±0,8 |
| | 2 | 14,2±0,8 | 14,3±0,8 | 14,3±0,8 | 12,9±0,8 | |
| CD3+CD69+-клетки, % | 1 | 10,4±0,6*** | 7,2±0,6*,**,** | 4,8±0,6*,** | 4,3±0,4*,** | 4,1±0,3 |
| | 2 | 10,4±0,6*** | 9,8±0,7*** | 8,2±0,7*,** | 7,8±0,6*,** | |
| CD3+CD25+-клетки, % | 1 | 18,9±1,4*** | 13,4±1,2*,**,** | 9,9±0,9*,** | 9,8±0,7*,** | 9,8±0,7 |
| | 2 | 18,9±1,4*** | 17,9±1,4*** | 14,1±1,3*,** | 12,3±1,0*,** | |
| CD19+CD69+-клетки, % | 1 | 7,3±0,5*** | 5,3±0,5*,**,** | 4,1±0,4*,** | 3,6±0,2*,** | 3,6±0,2 |
| | 2 | 7,3±0,5*** | 7,0±0,5*** | 6,5±0,5*** | 6,1±0,4*,** | |
| CD19+CD25+-клетки, % | 1 | 14,5±1,1*** | 9,2±1,0*,**,** | 5,9±0,6*,** | 5,4±0,5*,** | 5,4±0,5 |
| | 2 | 14,5±1,1*** | 14,0±1,1*** | 11,3±1,1*,** | 10,1±0,9*,** | |
| CD3+CD56+CD8+-клетки, % | 1 | 7,6±0,5*** | 6,1±0,5*,**,** | 4,5±0,4*,** | 4,0±0,3*,** | 3,9±0,3 |
| | 2 | 7,6±0,5*** | 7,3±0,5*** | 6,6±0,5*** | 6,1±0,4*** | |
| CD3+CD56+CD8+-клетки, % | 1 | 4,9±0,4 | 4,7±0,4 | 4,2±0,4 | 4,1±0,4 | 4,1±0,3 |
| | 2 | 4,9±0,4 | 4,8±0,4 | 4,5±0,4 | 4,4±0,4 | |
| CD8+CD11b+-клетки, % | 1 | 8,3±0,4 | 10,6±0,4*,**,** | 13,3±0,7*,** | 12,9±0,6*,** | 12,9±0,6 |
| | 2 | 8,3±0,4 | 8,9±0,5 | 10,9±0,6*,** | 10,4±0,6*,** | |
| CD8+CD11b+-клетки, % | 1 | 13,0±0,7 | 10,1±0,6*,**,** | 7,0±0,4*,** | 6,4±0,3*,** | 6,4±0,3 |
| | 2 | 13,0±0,7 | 12,3±0,7 | 9,2±0,6*,** | 7,2±0,4*,** | |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|-----------|-------------------|--------------|--------------|----------|
| Индекс CD8+CD11b ₋ / CD8+CD11b ₊ -клетки | 1 | 0,63±0,04 | 1,07±0,06*,**,*** | 1,9±0,09*,** | 2,0±0,08*,** | 2,0±0,08 |
| | 2 | 0,63±0,04 | 0,72±0,05*,** | 1,1±0,07*,** | 1,4±0,07*,** | |
| CD71+клетки, % | 1 | 11,9±0,7 | 7,6±0,6*,**,*** | 4,9±0,5*,** | 4,3±0,3*,** | 4,3±0,3 |
| | 2 | 11,9±0,7 | 10,6±0,7*** | 7,6±0,6*,** | 6,4±0,5*,** | |

Примечание:

* p<0,05 – между показателями до и после лечения;

** p<0,05 – между показателями детей 1 и 2 групп;

*** p<0,05 – между показателями детей 1, 2 групп и контрольной группы.

На 10-е сутки после начала иммунотерапии в крови возрастало относительное содержание Т-общих лимфоцитов (CD3+клеток), повышалась доля клеток с цитотоксическими свойствами и происходило восстановление соотношения Т-цитотоксические клетки (CD8+CD11b₋) \ Т-клетки супрессоры (CD8+CD11b₊), а также нормализация содержания в крови НКТ-клеток (CD3+CD56+CD8+), активированных Т- и В-лимфоцитов (CD25+, CD69+, CD71+). К 30-м суткам от начала лечения популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов полностью восстанавливался до нормы и через 6 месяцев после начала лечения оставался без изменений.

Следует заметить, что к концу исследования у детей с ЛАП нормализовывались все показатели, не соответствовавшие в интерморбидном периоде значениям нормы (содержание в крови CD3+клеток, CD4+клеток, CD3+CD69+, CD3+CD25+, CD19+CD69+, CD19+CD25+, CD3+CD56+CD8+, CD8+CD11b₊, индекс CD8+CD11b₋ / CD8+CD11b₊, CD71+).

У детей 2-й группы динамика нормализации популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови носила более медленный характер, чем у детей 1-й группы (табл. 4). На 10-е сутки от начала терапии достоверных изменений в составе лимфоцитов не отмечалось. На 30-е сутки терапии у детей наблюдалось повыше-

ние относительного содержания Т-общих лимфоцитов (CD3+клеток) и Т-хелперов (CD4+клеток), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+CD11b₋) и снижение содержания Т-клеток супрессоров (CD8+CD11b₊), а также положительная динамика в соотношении этих популяций Т-лимфоцитов.

Следует заметить, что в этот период содержание CD3+- и CD4+-клеток в периферической крови достоверно не отличалось от концентрации этих клеток у детей 1-й и контрольной групп, количество Т-цитотоксических клеток (CD8+CD11b₋) было ниже, количество Т-супрессоров (CD8+CD11b₊) – выше, чем у детей 1-й и контрольной групп. Эта же закономерность прослеживалась и через 6 месяцев после начала лечения.

Следует отметить, что у детей 2-й группы, в отличие от пациентов 1-й группы, под влиянием проводимой терапии не происходило нормализации содержания в крови активированных Т- и В-лимфоцитов и НКТ-лимфоцитов (табл. 4). В течение всего периода наблюдения у детей 2-й группы отмечалось достоверно повышенное содержание CD3+CD69+, CD3+CD25+, CD19+CD69+, CD71+ и CD3+CD56+CD8+клеток.

У детей 1-й группы под влиянием проводимой терапии уже на 10-е сутки после ее начала отмечалось снижение уровня спонтанной БТЛ и повышение ИЛ-2-индуцированной БТЛ до уровня ЭБД (табл. 5).

Таблица 5

**Проллиферативная активность лимфоцитов периферической крови
ЧБД с ЛАП до и после терапии (M±m)**

| Показатели | Группы детей | До лечения | После начала лечения | | | Контрольная группа |
|----------------------------|--------------|-------------|----------------------|-------------|-------------|--------------------|
| | | | 10 сутки | 30 сутки | 6 мес. | |
| Спонтанная БТЛ, % | 1 | 22,8±2,0*** | 9,6±0,7*** | 7,7±0,5** | 7,5±0,5** | 7,5±0,5 |
| | 2 | 22,8±2,0*** | 17,3±1,9*** | 10,7±1,2*** | 11,6±1,3*** | |
| ИЛ-2 индуцированная БТЛ, % | 1 | 30,4±3,1 | 37,4±3,3* | 33,8±3,2 | 33,6±3,1 | 33,3±3,1 |
| | 2 | 30,4±3,1 | 32,3±3,3 | 36,6±3,3 | 37,7±3,2* | |

Примечание:

* p<0,05 – между показателями до и после лечения;

** p<0,05 – между показателями детей 1 и 2 групп;

*** p<0,05 – между показателями детей 1, 2 групп и контрольной группы.

Следует заметить, что у ЧБД с ЛАП в интерморбидном периоде отмечается повышенная спонтанная и ИЛ-2-индуцированная БТЛ (соответственно, $15,8 \pm 1,4\%$ и $41,2 \pm 4,0\%$, в норме – $7,5 \pm 0,5\%$ и $33,3 \pm 3,0\%$).

У детей 2-й группы под влиянием терапии происходило некоторое снижение уровня спонтанной БТЛ как в острый период заболевания, так и в интерморбидном периоде, однако в течение всего наблюдения он оставался достоверно выше, чем у ЧБД 1-й группы и ЭБД в эти сроки. Уровень ИЛ-2-индуцированной БТЛ у детей 2-й группы в остром периоде заболевания был несколько ниже ($32,3 \pm 3,3\%$), чем у детей 1-й группы ($37,4 \pm 3,3\%$) и ЭБД ($38,5 \pm 3,1\%$), а в интерморбидном периоде – напротив, несколько выше, чем у этих групп детей (1-я группа и ЭБД). У ЭБД он составлял $33,3 \pm 3,1\%$, у детей 1 группы $33,8 \pm 3,2\%$ и $33,6 \pm 3,1\%$ (табл. 5).

Следует заметить, что у ЭБД в острый период заболевания уровень спонтанной БТЛ составлял $9,3 \pm 0,7\%$, ИЛ-2-индуцированной БТЛ – $38,5 \pm 3,1\%$, в интерморбидном периоде соответственно $7,5 \pm 0,5\%$ и $33,3 \pm 3,1\%$. В интерморбидном периоде у ЧБД с ЛАП уровень спонтанной БТЛ составлял $15,8 \pm 1,4\%$, ИЛ-2-индуцированной БТЛ составлял $41,2 \pm 4,0\%$.

У детей 1-й группы под влиянием проведенного лечения, включавшего ВВИГ, уже на 10-е сутки от ее начала наблюдалось повышение основных параметров фагоцитарных клеток, их поглотительной способности и биоцидности. ФИ повысился в 1,35 раза, ФЧ – в 1,20 раза, биоцидность – в 2,23 раза. На 30-е сутки от начала лечения эти показатели фагоцитарных клеток соответствовали значениям контрольной группы и сохранялись такими до конца исследования (табл. 6).

Таблица 6

Фагоцитарная и биоцидная активность лейкоцитов периферической крови ЧБД с ЛАП до и после терапии ($M \pm m$)

| Показатели | Группы детей | До лечения | После начала лечения | | | Контрольная группа |
|---|--------------|-----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------|
| | | | 10 сутки | 30 сутки | 6 мес. | |
| ФИ, % | 1 | $43,1 \pm 2,11^{***}$ | $58,6 \pm 2,40^{* ** ***}$ | $68,4 \pm 2,42^{* **}$ | $68,0 \pm 2,42^{* **}$ | $68,2 \pm 2,41$ |
| | 2 | $43,1 \pm 2,11^{***}$ | $50,7 \pm 2,39^{* ** ***}$ | $61,1 \pm 2,41^{* ** ***}$ | $58,1 \pm 2,38^{* ** ***}$ | |
| ФЧ | 1 | $5,0 \pm 0,32^{***}$ | $6,0 \pm 0,30^{*}$ | $6,5 \pm 0,28^{* **}$ | $6,5 \pm 0,28^{* **}$ | $6,5 \pm 0,28$ |
| | 2 | $5,0 \pm 0,32^{***}$ | $5,4 \pm 0,30^{***}$ | $5,9 \pm 0,30^{* ** ***}$ | $5,8 \pm 0,30^{***}$ | |
| Биоцидность (% бактерий, выживших после фагоцитоза) | 1 | $16,3 \pm 1,60^{***}$ | $7,3 \pm 0,79^{* ** ***}$ | $4,8 \pm 0,61^{*}$ | $4,8 \pm 0,61^{* **}$ | $4,8 \pm 0,61$ |
| | 2 | $16,3 \pm 1,60^{***}$ | $10,9 \pm 1,13^{* ** ***}$ | $5,9 \pm 0,68^{* ** ***}$ | $6,2 \pm 0,62^{* ** ***}$ | |

Примечание:

* $p < 0,05$ – между показателями до и после лечения;

** $p < 0,05$ – между показателями детей 1 и 2 групп;

*** $p < 0,05$ – между показателями детей 1, 2 групп и контрольной группы.

У детей 2-й группы, не получавших ВВИГ, нормализация этих показателей происходила медленнее. На 10-е сутки ФИ возрастал в 1,17 раз, ФЧ – в 1,08 раз, биоцидность – в 1,49 раз. На 30-е сутки и через 6 месяцев ни один из этих показателей не достигал значений нормы и достоверно отличался от показателей детей 1-й группы.

Следует отметить, что восстановление функциональной активности фагоцитарных клеток является важным фактором повышения активности как противовирусного, так и антибактериального иммунитета. Фагоцитарные клетки являются продуцентами интерферонов, а также основными клеточными факторами борьбы с внеклеточными и внутриклеточными бактериями. Кроме того, повышение активности фагоцитарных клеток у лиц с вирусными инфекциями является

также фактором предупреждения развития бактериальных осложнений.

У детей 1 группы, в отличие от детей 2 группы, под влиянием проведенного лечения на 10-е сутки от его начала наблюдалось достоверное повышение содержания в сыворотке крови ИНФ α и ИНФ γ , по сравнению с их содержанием до лечения (табл. 7).

Однако их уровень в этот срок был несколько ниже, чем в остром периоде заболевания у ЭБД. У эпизодически болеющих детей в острый период заболевания уровень ИНФ α – $9,8 \pm 1,3$ пг/мл, ИНФ γ составлял $10,9 \pm 1,3$ пг/мл. В интерморбидный период уровень ИНФ α и ИНФ γ у детей 1-й группы соответствовал значениям контрольной группы детей, у 2-й группы – был несколько ниже.

Резюмируя полученные данные, можно заключить, что включение в комплексное лечение ЧБД ОРВИ с ЛАП ВВИГ позволяет значительно улучшить результаты лечения

пациентов. Наблюдаемый клинический эффект, по-видимому связан с комплексным влиянием ВВИГ на различные звенья иммунной системы.

Таблица 7

Содержание ИНФа и ИНФγ в сыворотке крови ЧБД с ЛАП до и после терапии (M±m)

| Показатели | Группы детей | До лечения | После начала лечения | | | Контрольная группа |
|-------------|--------------|------------|----------------------|-----------|----------|--------------------|
| | | | 10 сутки | 30 сутки | 6 мес. | |
| ИНФа, пг/мл | 1 | 6,8±0,7 | 8,9±1,1* | 8,9±1,0* | 8,0±1,0* | 8,0±1,0 |
| | 2 | 6,8±0,7 | 8,4±1,1 | 8,3±1,0 | 6,5±0,8 | |
| ИНФγ, пг/мл | 1 | 7,9±0,8 | 10,1±1,2* | 10,3±1,2* | 9,8±1,2 | 9,8±1,2 |
| | 2 | 7,9±0,8 | 9,1±1,2 | 9,2±1,2 | 8,4±0,9 | |

Примечание:

* $p < 0,05$ – между показателями до и после лечения;

** $p < 0,05$ – между показателями детей 1 и 2 групп ;

*** $p < 0,05$ – между показателями детей 1, 2 групп и контрольной группы.

ВЫВОДЫ

1. Применение ВВИГ позволяет сократить сроки лечения, в 3 раза уменьшает заболеваемость ОРВИ в течение года, предупреждает развитие бактериальных осложнений, ликвидирует ЛАП.
2. Под влиянием ВВИГ у детей динамичное повышение местного и системного иммунитета, активизация антивирусного

иммунитета, нормализация функциональной активности лимфоцитов и фагоцитарных клеток. Предложенная терапия позволяет в короткие сроки нормализовать иммунные процессы, с которыми ассоциируется развитие ЛАП, снизить уровень спонтанной и ИЛ-2 индуцированной пролиферации лимфоцитов в интерморбидном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережной В. В. Иммуноterapia рецидивирующих респираторных инфекций у детей / Бережной В. В. // Здоровье Украины, – 2004. – № 108. – Режим доступа : www.health-ua.com.
2. Сафонова О. А.. Иммуноterapia острой респираторной инфекции и ее осложнений / Сафонова О. А., Пичукин А. В., Кожемякина Е. Ш. и др. // Иммунология. – 2009. – № 1. – С. 30-50.
3. Попов Н. Н. Цитокиновый статус частоболеющих детей с синдромом лимфаденопатии / Попов Н. Н., Савво А. Н., Романова Е. А. // Иммунология та алергологія. – 2010. – № 1. – С.41-43.
4. Рязанцев С. В. Содержание иммуноглобулинов в секрете гортани, в слюне и смывах из полости носа у здоровых людей / Рязанцев С. В., Костюкова С. Б. // Журнал ушних, носових і горлових хвороб. – 1998. – № 3. – С. 39-40.
5. Практикум по иммунологии: Учебное пособие для студентов высших учебных заведений / [Кондратьева И. А. , Ярылин А. А., Егорова С. Г. и др] ; под ред. Кондратьевой И. А. и Ярылина А. А. – [2-е изд., испр. и доп.]. – М. : Издательский центр «Академия», – 2004. – С. 213-214.
6. Чиркин В. В. Спектрофотометрический метод определения концентрации иммуноглобулинов трех классов / Чиркин В. В., Веников Ю. Ю., Кожевников Г. И. // Иммунология. – 1990. – № 3. – С. 75-77.
7. Карнищенко А. И. Справочник: Медицинские лабораторные технологии / Карнищенко А. И. – Санкт-Петербург : Интермедика, 1999. – Т. 2. –290 с.
8. Фролов В. М. Аутоиммунная и иммунокомплексная патология у больных инсулинозависимым сахарным диабетом / Фролов В. М., Пинский Л. Л., Пересадин Н. А. // Проблемы эндокринологии. – 1991. – № 5. – С. 22-24.
9. Иммунология: практикум / [Пастер Е. У., Овод В. В., Позур В. К., Вихоть Н. Е.]. – К. : Вища школа, 1989. – С. 274-275.
10. Nielsen S. L., Blak F. T., Storgaard V. et.al. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of staphylococcus aureus in human neutrophilic granulocyte // ARMIS. – 1995. – № 103. – P. 460-468.
11. Шютт Х. Реакция бласттрансформирующих лимфоцитов. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля. – М. : Медицина, 1987. – С. 294-302.
12. Вплив модифікованих імуномодуляторів на функціональні властивості лімфоцитів / О. А. Романова, А. В. Мартинов, А. Ю. Волянський, Н. І. Ігумнова, Т. А. Сидоренко, М. В. Смілянська, С. Д. Перемот, Н. В. Кашпур // Аналі Мечниківського Інституту. – 2009. – № 3. – С. 33-36.